

Bibliographic Information

New 4-phenylpiperidine derivatives. (Allen & Hanburys Ltd.). (1966), 20 pp. NL 6510107 19660207 Patent language unavailable. Priority: GB. CAN 65:38471 AN 1966:438471 CAPLUS (Copyright 2003 ACS)

Patent Family Information

| Patent No. | Kind | Date | Application No. | Date |
|-------------|------|----------|-----------------|------|
| NL 65010107 | | 19660207 | NL | |

Priority Application Information

| | |
|----|----------|
| GB | 19640805 |
|----|----------|

Abstract

Described was the prepn. of 1-substituted 4-arylpiperidines. The compds. prepd. were used in the prepn. of pharmaceuticals. Thus, 10 g. NaNO₂ in 17 ml. H₂O was added dropwise to 10 g. 4-phenylpiperidine-HCl in 20 ml. 5% HCl at 0° and the soln. kept at room temp. 2 hrs. to give 1-nitroso-4-phenylpiperidine (I), m. 61.5-2.5° (MeOH-H₂O). I reduced with LiAlH₄ gave 1-amino-4-phenylpiperidine-HCl, m. 195-6° (EtOH-Et₂O). Hydrogenation of 9.75 g. 4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-HCl in 100 ml. MeOH and 10% Pd oxide on 4 g. C at room temp. and atm. pressure for 15 min., gave 1-amino-4-(4-chlorophenyl)piperidine-HCl (II), m. 207-8° (EtOH-EtOAc). HCl (2N, 5 ml.) was added dropwise to an aq. soln. of 6 g. II and 3 g. NaNO₂ with stirring at 40°. More NaNO₂ (1 g.) and 15 ml. 2N HCl was added after 1 hr. at 0° to give 4-(4-chlorophenyl)-1-nitrosopiperidine (III), m. 72.5-4.5° (EtOH-H₂O). A soln. of 3.45 g. III in 100 ml. Et₂O and 0.85 g. LiAlH₄ in 50 ml. Et₂O was heated 4 hrs. and kept overnight to give 1-amino-4-(4-chlorophenyl)piperidine-HCl, m. 215°. A soln. (10 ml.) of 23.5 g. BuBr in 75 ml. Et₂O was added to small pieces of Li (2.4 g.) in 175 ml. Et₂O at room temp. under N. The mixt was stirred, cooled to -10° and mixed with more BuBr, stirred 1 hr. at -10° cooled to -35°, 30 g. p-ClC₆H₄Br in 30 ml. Et₂O added, the mixt. stirred 20 min. at -35°, 32.4 g. 1-benzyl-4-piperidone in 75 ml. Et₂O added at -35° to -40° with stirring, the mixt. warmed to 0° in 1 hr. and heated to 25° in 1 hr. to give 1-benzyl-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinol-HCl (IV), m. 213.5-15.5°. A mixt. of 31 g. IV in 200 ml. EtOH and 3 g. 10% Pd/C in 100 ml. EtOH was heated at 60° and treated with H at atm. pressure to give 4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinol-HCl (V), m. 177-8°. Heating 17 g. V in 100 ml. concd. HCl and 100 ml. H₂O 4 hrs. gave 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-HCl (VI), m. 171-3.5°. More VI, m. 172-3.5°, was obtained by treating the filtrate with alkali, extg.

the base with Et₂O, drying, converting the base to its hydrochloride (m. approx. 140°) and recrystg. from CHCl₃-petroleum ether (b. 60-80°). Hydrogenation of 9.7 g. VI over 1 g. Pd/C in 100 ml. EtOH gave 4-(4-fluorophenyl)piperidine-HCl (VII), m. 179.5-81.5° (EtOAc). NaNO₂ (7.7 g.) in 15 ml. H₂O was slowly added to 7.7 g. VII in 3.5 ml. concd. HCl and 10 ml. H₂O to give 4-(4-fluorophenyl)-1-nitrosopiperidine (VIII), m. 79-80°. To 20 g. Zn dust, 6.98 VIII, and 50 ml. H₂O 33 ml. 85% AcOH was added with stirring in 75 min. and the mixt. stirred 1 hr. to give 1-amino-4-(4-fluorophenyl)piperidine-HCl, m. 177-8.5° (MeOH-Et₂O). 1-Benzyl-4-piperidone (16.6 g.) in 200 ml. Et₂O was added in 35 min. to 3-trifluoromethylphenylmagnesium bromide (prepd. from 20 g. 1-bromo-3-trifluoromethylbenzene and 2.16 g. Mg in 200 ml. Et₂O). The mixt. was heated 2 hrs. to give 1-benzyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)-4-piperidinol-HCl (IX), m. 236-9°. Hydrogenation of 15.5 g. IX at 60° in the presence of 2 g. 10% Pd/C gave 4-(3-trifluoromethylphenyl)-4-piperidinol-HCl (X), m. 170-2°. Heating 7.35 g. X in 50 ml. concd. HCl and 50 ml. H₂O 2 hrs. gave 4-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-HCl (XI), m. 204.5-206° (CHCl₃). Hydrogenation of 5.7 g. XI in 60 ml. EtOH yielded 4-(3-trifluoromethylphenyl)piperidine-HCl (XII), m. 206-8°. NaNO₂ (3.15 g.) in 7 ml. H₂O, added to 3.7 g. XII in 1.27 ml. concd. HCl and 7 ml. H₂O, gave 1-nitroso-4-(3-trifluoromethylphenyl)piperidine, (XIII), m. 68-8.5° (cyclohexane). XIII (4.05 g.), 15 g. Zn powder, and 15 ml. H₂O added to 24 ml. 85% AcOH and stirred gave 1-amino-4-(3-trifluoromethylphenyl)piperidine-HCl, m. 148-9.5°. 1-Benzyl-4-piperidone (5 g.) in 25 ml. Et₂O was added to anisyllithium (prepd. from 5 g. 4-bromoanisole and 0.375 g. Li in 50 ml. Et₂O). The mixt. was stirred and boiled 45 min. to give 1-benzyl-4-(p-methoxyphenyl)-4-piperidinol (XIV), m. 78-9°, 93.5-94° (petroleum ether); HCl salt (XV) m. 160°. XV (18 g.) was heated 5 min.

at 180° to give 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-(p-methoxyphenyl)pyridine-HCl (XVI), m. 240-2°. Hydrogenation of 13.7 g. XVI in 110 ml. EtOH at 60° gave 4-(p-methoxyphenyl)piperidine-HCl (XVII), m. 212-14.5°. Treatment of 7.5 g. XVI in 25 ml. H₂O and 3 ml. concd. HCl with 6.75 g. NaNO₂ gave 4-(p-methoxyphenyl)-1-nitrosopiperidine (XVIII), m. 89-90°. XVIII (6.78 g.), 20 g. Zn powder, and H₂O was stirred and added to 33 ml. 85% AcOH at <40° to give a mixt. of the 1-aminopiperidine deriv. and 4-(p-methoxyphenyl)piperidine. The mixt. was dried, dissolved in EtOAc, and treated with HCl. The hydrochlorides obtained, m. 170-80° and 185-93°, resp., were recrystd. from EtOAc-MeOH to yield 1-amino-4-(p-methoxyphenyl)piperidine-HCl, m. 204.5-206° (MeOH-EtOAc). A mixt. of 2.55 g. 4-(p-chlorophenyl)piperidine 40% soln. of formaldehyde, 3.5 ml. H₂O, and 2.5 ml. formic acid was heated to give 4-(4-chlorophenyl)-1-methylpiperidine-HCl, m. 228-9° (iso-PrOH-iso-PrOAc). Hydrogenation of 12.6 g. 1-amino-4-(p-chlorophenyl)piperidine in 40 ml. EtOH, 10.4 ml. 35% HCHO in H₂O, and 5 g. Pd-C in 90 ml. EtOH gave 4-(4-chlorophenyl)-1-dimethylaminopiperidine-HCl monohydrate, m. 153-4° (EtMeCO). A mixt. of 10.5 g. 4-(4-chlorophenyl)piperidine, 6.5 g. allyl bromide, and 4.5 g. anhyd. K₂CO₃, a few NaI crystals, and 125 ml. EtMeCO was heated 4 hrs. and kept overnight to give 1-allyl-4-(4-chlorophenyl)piperidine-HCl, m. 188° (iso-PrOAc-iso-PrOH). BuBr (28 g.) in 200 ml. Et₂O was added with stirring to 3 g. Li wire in 300 ml. Et₂O at -10°, the mixt. cooled to -35°, 39 g. p-ClC₆H₄Br in 100 ml. Et₂O added dropwise with stirring, the mixt. warmed to 0° and stirred 1 hr., 23 g. N-methyl-4-piperidone in 100 ml. Et₂O added over 10 min. at 0°, and the mixt. warmed to room temp. to give 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxyl-methylpiperidine (XIX) m. 145.5-47° (C₆H₆). A mixt. of 132 g. XIX, 400 ml. concd. HCl, and 400 ml. H₂O was heated 2 hrs., cooled to room temp. and treated with 0.880 g. NH₃. The ppt. was removed by filtration, washed with H₂O and dissolved in chloroform. The soln. was treated with an excess of HCl and evapd. The crude product crystd. from iso-PrOH-iso-PrOAc yielded 4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-HCl (XX), m. 176-7°. XX (2 g.) in 5 ml. MeOH stirred with 0.2 g. 1% Pd/C in 10 ml. MeOH at 24° gave 4-(4-chlorophenyl)-1-methylpiperidine-HCl, m. 225°. XX (100 g.), 3 g. PtO₂, and 1 l. MeOH was stirred in a H atm. at room temp. and at atm. pressure until the uv spectrum showed no absorption at 250 mμ. Work-up and treatment of the residue in 250 ml. with 70 g. KI in 500 ml. H₂O gave 4-(4-chlorophenyl)-1-methylpiperidine-HI (XXI), m. 187-8°. XXI (439 g.) in 1.5 l. H₂O was mixed with 200 ml. of a 43% by wt./vol. NaOH soln. The base was extd. with Et₂O and removal of Et₂O gave a residue. This was dissolved in 600 ml. hot EtOH and the soln. added to a soln. of 274 g. citric acid in 600 ml. EtOH to give 4-(4-chlorophenyl)-1-methylpiperidine dihydrogen citrate, m. 140-1.5°. The following acid addn. salts of 4-(4-chlorophenyl)-1-methylpiperidine were prepd. similarly: hydrobromide, m. 177°; nitrate, m. 116-18°; hydrogen tartrate, m. 145-6°; hydrogen fumarate, m. 149-50°; hydrogen succinate, m. 94-6°; hydrogen maleate, m. 125-6°. Also prepd. were 4-(4-chlorophenyl)-1-(2-propynyl)piperidine-HCl, m. 194-5°; 4-(4-fluorophenyl)-1-methylpiperidine-HCl, m. 171.5-74°; 1-methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)piperidine-HCl m. 220-2.5°; 4-(4'-chlorophenyl)-1-cyclopropylmethylpiperidine-HCl, m. 185.5-87°; 1-methyl-4-(o-tolyl)piperidine-HCl, m. 253-4°; 4-(4-chlorophenyl)-1-iso-propylpiperidine-HCl, m. 229-31°.



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6510107

Klasse 124 hb 6 h.

I. P. C. 6 67 4 (A 6: 3/00).

Indieningsdatum: 4 augustus 1965, Datum van terinzagelegging: 7 februari 1966.
15 uur 5 min.

De hierna volgende tekst is een afdruck van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Allen & Hanburys Limited - Bethnal Green - Londen -
Groot-Brittannië.

Gemachtigden: Ir. W.P.M.M. van Gennip, Dr. R. Leopold, Drs. J.H. Mommaerts.
(Octrooibureau Appak), Surinamestraat 11, 's-Gravenhage.
Ingeroepen recht van voorrang:

5 augustus 1964 - Groot-Brittannië - Nr. 31836/64
Korte aanduiding:

"Werkwijze voor het bereiden van 4-fenylpiperidinederivaten."

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van 4-fenyl-1-gesubstitueerde piperidinederivaten, en wel van nieuwe verbindingen met de algemene formule (1) van het formuleblad, waarin R is een amino-, dialkylamino-, cycloalkylmethyl- of alkyl-, alkenyl- of alkynyl-groep, die ieder minder bevatten dan 6 koolstofatomen en Y is een fenyl-groep of een fenylgroep gesubstitueerd door bijvoorbeeld een of meer alkyl-, alkoxy-, hydroxy-, amino-, dimethylamino-, nitro- of trifluormethylgroepen of halogeenaatomen, waarbij, wanneer R is een lagere alkylgroep, Y is een fenylgroep gesubstitueerd door een of meer alkyl-, amino-, dimethylamino-, nitro- of trifluormethylgroepen of halogeenaatomen, en hun zure additie-zouten met fysiologisch toelaatbare zuren zoals zoutzuur, azijnzuur, barnsteenzuur, maleïnezuur, wijnsteen-zuur of melkzuur.

De voorkeursverbindingen zijn 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperi-

6510107

dine en zijn zure additie-zouten met fysiologisch toelaatbare zuren, in het bijzonder het-diwaterstof-citraat. Andere voorkeursverbindingen zijn 1-amino-4-(4'-chlorfenyl)piperidine, 4-(4'-chlorfenyl-1-dimethyl-aminopiperidine, 4-(4'-fluorfenyl)-1-methylpiperidine en 4-(4'-chlorfenyl)-1-isopropylpiperidine en hun zure additie-zouten met fysiologisch toelaatbare zuren.

De verbindingen verkregen met behulp van de werkwijze volgens de uitvinding bezitten biologische activiteit. Zij kunnen bijvoorbeeld worden gebruikt als analgetica, anorexiantia of als middelen die werken op het centrale zenuwstelsel.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt een verbinding met de algemene formule (2) van het formuleblad omgezet in het 1-nitroso-derivat daarvan met de algemene formule (3) en dit wordt daarna gereduceerd tot de verlangde verbinding met de formule (1), waarin R is een aminogroep, die zo nodig kan worden omgezet in een dialkylamino-groep met behulp van de gebruikelijke alkyleermethode. De 1-nitroso-verbinding (3) kan worden bereid door een verbinding met de formule (2) te doen reageren met natriumnitriet en zoutzuur. De 1-nitrosoverbinding kan bijvoorbeeld gereduceerd worden met lithium-aluminiumhydride of met behulp van zinkstof in azijnzuur.

De 1-alkyl, cycloalkylmethyl, alkenyl of alkynyl-4-fenyl-piperidinen met de formule (1) kunnen worden bereid door alkylering van de overeenkomstige 4-fenyl-piperidinen met de formule (2) bijvoorbeeld door methylering onder gebruikmaking van mierzuur en formaldehyde of door gebruik te maken van methyljodide, of door allylering met een allylbromide. In dit verband is de betekenis van de term "alkyleren" de substitutie van het waterstofatoom, gebonden aan het heterocyclische stikstofatoom van formule (2) door alkyl, cycloalkylmethyl, alkenyl of alkynylgroepen.

Verbindingen met de formule (1), waarin R is een alkylgroep kunnen ook worden bereid door hydrogeneren van een tetrahydropyridine met de algemene formule (4), waarin Y de betekenis heeft die boven werd aangegeven en R₁ is een lagere alkylgroep.

De tussengelegen tetrahydropyridinen met de algemene formule (4) kunnen worden bereid volgens het reactie-schema (5), waarin Y en R₁ de betekenis hebben, die boven werd aangegeven en M is Li of MgBr.

Een bereiding van de tussengelegen verbindingen met de formule (2) wordt toegelicht door het reactie-schema (5), waarin T en K de boven aangegeven betekenissen hebben.

De zouten van deze basen kunnen worden bereid op de daarvoor gebruikelijke wijzen, bijvoorbeeld door de base te doen reageren met een zuur.

De verbindingen verkregen met behulp van de werkwijze volgens de uitvinding kunnen worden verwerkt met een geschikte farmaceutische drager voor enterale, parenterale of locale toediening, in de vorm van tabletten, zalven of injecteerbare oplossingen.

Thans volgen enige voorbeelden ter nadere toelichting van de uitvinding.

Voorbeeld I. 1-amino-4-fenylpiperidine-hydrochloride.

a) 1-nitroso-4-fenylpiperidine.

Aan een oplossing van 4-fenylpiperidine-hydrochloride (10 g.) in 5% zoutzuur (20 ml) werd druppelsgewijs bij 0 °C toegevoegd een oplossing van natriumnitriet (10 g) in water (17 ml). Na bij kamertemperatuur staan gedurende twee uren, werd het produkt afgescheiden door filteren en hergekristalliseerd uit methanol-water, waarbij witte naalden ontstonden, smeltpunt 61,5 - 62,5 °C.

b) 1-amino-4-fenylpiperidine-hydrochloride.

1-nitroso-4-fenylpiperidine (6,0 g) opgelost in ether (200 ml) werd druppelsgewijs in de loop van 30 minuten toegevoegd aan een geroerde brij van lithium-aluminiumhydride (1,8 g) in ether (50 ml). Het reactiemengsel werd gedurende twee uren onder terugvloeden gekookt, de nacht over bewaard bij kamertemperatuur, behandeld met water (8 ml) en 20% natriumhydroxyde in water (1,6 ml) en getrekeerd met ether. Het etherextract werd verdampt, waarbij een half-vast residu achterbleef, dat opnieuw werd opgelost in ether en aangezuurd met ethanol-zoutzuur. Het produkt scheedde zich af in de vorm van glinsterende vlokken, werd hergekristalliseerd uit ethanol/ether en leverde kleurloze blaadjes, smeltpunt 195 - 196 °C.

Voorbeeld II 1-amino-4-(4'-chlorofenyl)piperidine-hydrochloride.

a) 4-(4'-chlorofenyl)piperidine-hydrochloride.

4-(4'-chlorofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-hydrochloride (9,75 g)

5301307

werd opgelost in methanol (100 ml) en gehydrogeneerd over 10% palladium-oxyde op koolstof (4,0 g) bij kamertemperatuur en atmosferische druk gedurende 15 minuten, gedurende welke tijd 1,19 liter waterstof werd geabsorbeerd. De catalysator werd daarna verwijderd door filtreren, de oplossing geconcentreerd tot 20 ml en ether (500 ml) toegevoegd. De verkregen vaste stof kristalliseerde uit ethanol/ethylacetaat; het produkt werd verkregen in de vorm van kleurloze prisma's, smeltpunt 207 - 208 °C.

b) 4-(4'-chlorofenyl)-1-nitrosopiperidine.

Aan een waterige oplossing van 4-(4'-chlorofenyl)piperidine-hydrochloride (6,0 g) en natriumnitriet (3,0 g) werd onder roeren druppelsgewijs bij 40 °C 2N zoutzuur (5 ml) toegevoegd. Na een uur werd een verdere hoeveelheid natriumnitriet (1,0 g) toegevoegd, gevolgd door druppelsgewijze toevoeging bij 0 °C van 2N zoutzuur (15 ml). Na 2 uren werd de vaste stof, die zich afgescheiden had, verzameld. Na herkristalliseren uit ethanol-water werd het produkt verkregen in de vorm van kleurloze naalden, smeltpunt 72,5 - 74,5 °C.

c) 1-amino-4-(4'-chlorofenyl)piperidine-hydrochloride.

4-(4'-chlorofenyl)-1-nitrosopiperidine (3,45 g) opgelost in water-vrije ether (100 ml) werd druppelsgewijs onder roeren toegevoegd in een brij van lithium-aluminiumhydride (0,85 g) in ether (50 ml). Nadat alles was toegevoegd werd het mengsel gedurende 4 uur onder terugvloeiën gekookt, waarna het de nacht over bleef staan. Het complex werd ontleed door toevoeging van natriumhydroxyde (1 ml 20% in 5 ml water). Het ruwe produkt werd afgescheiden door filtreren, verwarmd met ether (100 ml) en de samengevoegde etherfiltraten aangezuurd met ethanol/zoutzuur. Het vaste produkt werd afgescheiden door filtreren en hergekristalliseerd uit ethanol/ethylacetaat en leverde kleurloze prisma's, smeltpunt 215 °C.

Voorbeeld III 1-amino-4-(4'-fluorfenyl)piperidine-hydrochloride.

a) 1-benzyl-4-(4'-fluorfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride.

n-butylbromide (23,5 g) werd opgelost in boven natrium gedroogde ether (75 ml). Ongeveer 10 ml van deze oplossing werd toegevoegd aan lithium (2,4 g in kleine stukjes) in droge ether (175 ml) bij kamertemperatuur onder een stikstof-atmosfeer. Het mengsel werd geroerd en wanneer de reactie begon werd gekoeld tot -10 °C. De rest van de n-butyl-

bromide-oplossing werd daarna in de loop van 15 minuten toegevoegd. Het mengsel werd gedurende één uur geroerd bij -10°C en daarna afgekoeld tot -35°C alvorens p-broomfluorbenzeen (50 g) in droge ether (30 ml) onder roeren werd toegevoegd in de loop van 20 minuten. Het roeren werd nog eens 20 minuten voortgezet bij -35°C . 1-benzyl-4-piperidon (52,4 g) opgelost in droge ether (75 ml) werd daarna in de loop van 20 minuten toegevoegd bij -35 tot -40°C onder roeren, waarna men het mengsel warm liet worden tot 0°C in de loop van één uur en daarna verwarmde tot 25°C in de loop van nog één uur. Water (250 ml) werd onder roeren toegevoegd, de etherlaag werd afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met ether. De bijgevoegde etherextracten werden gewassen met water, gedroogd boven watervrije natriumsulfaat, de oplossing gescheiden door filtreren en verdampt. Het residu werd opgelost in aceton en zoutzuurgas werd in de oplossing geleid. Het produkt scheide zich af in de vorm van een witte kristallijne stof, smeltpunt $215,5 - 215,5^{\circ}\text{C}$.

b) 4-(4'-fluorfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride.

1-benzyl-4-(4'-fluorfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride (51 g) in ethanol (200 ml) werd toegevoegd aan palladium/houtskool (5g van 10%), tevoren verzadigd met waterstof, in ethanol (100 ml). Het mengsel werd verwarmd op 60°C en geschud met waterstof bij atmosferische druk. Waterstof (2080 ml) werd geabsorbeerd gedurende 30 minuten. De catalysator werd verwijderd door filtreren, de ethanol teruggewonnen uit het filtraat en het residu hergekristalliseerd uit ethylacetaat. Het produkt was een witte vaste stof, smeltpunt $177 - 178^{\circ}\text{C}$.

c) 4-(4'-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-hydrochloride.

4-(4'-fluorfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride (17 g) in geconcentreerd zoutzuur (100 ml) en water (100 ml) werd gedurende 4 uren onder terugvloeien gekookt. Bij afkoeling scheide het produkt zich af in de vorm van een witte kristallijne stof, smeltpunt $171 - 175,5^{\circ}\text{C}$.

Een tweede hoeveelheid werd verkregen door het filtraat sterk alkalisch te maken en de base met ether uit te trekken, te drogen, het oplosmiddel te verdampen en de base om te zetten in het hydrochloride (smeltpunt ongeveer 140°C). Hergekristalliseerd uit chloroform/petroleum-ether (kookpunt $60 - 80^{\circ}\text{C}$) vormde het produkt een witte vaste stof, smeltpunt $172 - 173,5^{\circ}\text{C}$.

d) 4-(4'-fluorfenyl)-piperidine-hydrochloride.

4-(4'-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-hydrochloride (9,7 g) werd toegevoegd aan palladium/houtskool (1 g, van te voren verzadigd met waterstof) in ethanol (100 ml) en het mengsel werd geschud met waterstof bij atmosferische druk en temperatuur. Geabsorbeerd werden 1060 ml waterstof in 30 minuten. De catalysator werd verwijderd door filtratie en het filtraat geconcentreerd tot 15 ml. Bij toevoeging van ethylacetaat en ether scheide zich een witte vaste stof af, die verzameld werd en gedroogd, smeltpunt 179,5 - 181,5 °C. Hergekristalliseerd uit ethylacetaat vormde het produkt een witte vaste stof, smeltpunt 179,5 - 181,5 °C.

e) 4-(4'-fluorfenyl)-1-nitrosopiperidine.

Natriumnitriet (7,7 g) in water (15 ml) werd langzaam toegevoegd aan 4-(4'-fluorfenyl)piperidine-hydrochloride (7,7 g) in geconcentreerd zoutzuur (3,5 ml) en water (10 ml). De olie die zich afscheidde werd vast en werd hergekristalliseerd uit cyclohexaan. Na herkristallisatie uit cyclohexaan vormde het produkt een witte vaste stof, smeltpunt 79 - 80 °C.

f) 1-amino-4-(4'-fluorfenyl)piperidine-hydrochloride.

4-(4'-fluorfenyl)-1-nitrosopiperidine (6,9 g), zinkstof (20 g) en water (50 ml) werden geroerd gedurende de langzame toevoeging in de loop van 75 minuten van 85% azijnzuur (33 ml). Het mengsel werd bij kamertemperatuur nog een uur geroerd, het zinkstof verwijderd door filtreren en natriumhydroxyde (40 g) werd toegevoegd aan het filtraat onder afkoeling. Het mengsel werd volledig geëxtraheerd met chloroform en de samengevoegde extracten gewassen met water en gedroogd boven waterrij natriumsulfaat. De vaste stof werd verwijderd door filtreren en het oplosmiddel verdampt. Het amorfe residu werd opgelost in ethylacetaat en chloorwaterstof (1,5 g) in ethanol (10 ml) werd toegevoegd. De witte vaste stof, die uitkristalliseerde werd verzameld en gedroogd, smeltpunt 178 - 181 °C. Hergekristalliseerd/ ^{uit} methanol/ether werd het produkt verkregen in de vorm van een witte vaste stof, smeltpunt 177 - 178,5 °C.

35 Voorbeeld IV 1-amino-4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidine-hydrochloridea) 1-benzyl-4-(3'-trifluormethylfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride.

1-benzyl-4-piperidon (16,6 g) in droge ether (200 ml) werd in de loop van 35 minuten toegevoegd aan 3-trifluormethylfenylmagnesiumbromide (bereid uit 1-broom-3-trifluormethylbenzeen (20 g) en magnesium (2,16 g) in droge ether (200 ml). Het mengsel werd 2 uren onder terugvloeiing gekookt en uitgegoten in water (500 ml). De etherlaag werd afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met ether. De samengevoegde etherextracten werden gedroogd boven watervrij natriumsulfat, de vaste stof verwijderd door filteren en het oplosmiddel verdampt. Het vloeibare residu werd opgelost in aceton, chloorwaterstof in ethylacetaat werd toegevoegd en de kristallijne vaste stof, die zich afscheidde werd verzameld. Hergekristalliseerd uit water vormde het produkt een witte vaste stof; smeltpunt 236 - 239 °C.

b) 4-(3'-trifluormethylfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride.

1-benzyl-4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidinol-hydrochloride (15,5 g) in ethanol werd gehydrogeneerd bij 60 °C in aanwezigheid van palladium/houtskool (2 g van 10%), waarbij 990 ml waterstof geabsorbeerd werd in 20 minuten. Het produkt, hergekristalliseerd uit ethylacetaat/ether, vormde een wit poeder, smeltpunt 170 - 172 °C.

c) 4-(3'-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydroxyridine-hydrochloride.

4-(3'-trifluormethylfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride (7,55 g) in geconcentreerd zoutzuur (50 ml) en water (50 ml) werd onder terugvloeien gekookt gedurende 2 uren en afgekoeld. Natriumchloride (10 g) werd toegevoegd en de witte vaste stof, die uitkristalliseerde, werd verzameld en gedroogd bij 65°/12 mm, smeltpunt 204 - 206,5 °C. Het produkt, hergekristalliseerd uit chloroform, vormde een witte vaste stof smeltpunt 204,5 - 206 °C.

d) 4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidine-hydrochloride.

4-(3'-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydroxyridine-hydrochloride (5,7 g) in ethanol (60 ml) werd bij kamertemperatuur en atmosferische druk geslucht in aanwezigheid van palladium/houtskool-catalysator (1g van 10%). Geabsorbeerd werden 550 ml waterstof in de loop van 20 minuten. De catalysator werd verwijderd door filteren en de ethanol uit het filtraat gedestilleerd. Het residu werd opgenomen in heet ethylacetaat, dat een spoor ethanol bevatte. Het produkt, dat zich bij afkoelen afscheidde, vormde witte plaatjes, smeltpunt 206 - 208 °C.

e) 1-nitroso-4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidine.

2000000

Natriumnitriet (3,15 g) opgelost in water (7 ml) werd in de loop van 5 minuten toegevoegd aan 4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidine-hydrochloride (3,7 g) in geconcentreerd zoutzuur (1,27 ml) en water (7 ml). De verkregen groene olie werd geëxtraheerd met benzeen, het extract gedroogd en het oplosmiddel verdampt. Het residu werd hergekristalliseerd uit cyclohexaan, smeltpunt 65 - 66 °C. Hergekristalliseerd uit cyclohexaan vormde het produkt een roomkleurige vaste stof, smeltpunt 68 - 68,5 °C.

f) 1-amino-4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidine-hydrochloride.

Aan een geroerde suspensie van 1-nitroso-4-(3'-trifluormethylfenyl)piperidine (4,05 g), zinkpoeder (15 g) en water (15 ml) werd in de loop van 35 minuten azijnzuur (24 ml van 8%) toegevoegd en het roeren nog een uur voortgezet. Het zink werd verwijderd door filtreren en natriumhydroxyde (20 g) aan het filtraat toegevoegd onder afkoeling. Het alkalische reactiemengsel werd volledig geëxtraheerd met chloroform, het extract gedroogd boven watervrij natriumsulfaat, de vaste stof verwijderd door filtreren en het oplosmiddel afgedampt. Het amorphe residu werd opgelost in ethylacetaat en chloorwaterstof geleid door de oplosing. De ontstane olie kristalliseerde uit methanol/ether. Het produkt vormde een witte vaste stof, smeltpunt 148 - 149,5 °C.

Voorbeeld V 1-amino-4-(p-methoxyfenyl)piperidine-hydrochloride.

a) 1-benzyl-4-(p-methoxyfenyl)-4-piperidinol.

1-benzyl-4-piperidon (5 g) in droge ether (25 ml) werd toegevoegd aan anisyllithium bereid uit 4-broomanisool (5 g) en lithium (0,375 g) in ether (50 ml) in een stikstof-atmosfeer. Het mengsel werd geroerd en gekookt onder terugvloeiing gedurende 45 minuten, afgekoeld en uitgegoten in water (250 ml). De etherlaag werd afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met ether. De samengevoegde etherextracten werden gewassen met water, gedroogd boven watervrij natriumsulfaat en ingedampt. Het residu kristalliseerde uit cyclohexaan/petroleumether in de vorm van een witte vaste stof, smeltpunt 78 - 79 °C. Het produkt, hergekristalliseerd uit petroleumether, vormde een witte vaste stof, smeltpunt 93,5 - 94 °C.

Het hydrochloride werd bereid door behandeling van de base met chloorwaterstof in ethylacetaat. Het smolt bij 160 °C onder waterverlies.

b) 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-(p-methoxyfenyl)piperidine-hydrochloride.

1-benzyl-(p-methoxyfenyl)-4-piperidinol-hydrochloride (18 g) werd verwarmt tot 180 °C gedurende 5 minuten, het reactiemengsel afgekoeld en opgelost in kokende chloroform (300 ml). De chloroform werd afgefilterd, geleerd en het residu kristalliseerde uit methanol/ethylacetaat onder vorming van een witte vaste stof, smeltpunt 240 - 242 °C.

c) 4-(p-methoxyfenyl)piperidine-hydrochloride.

1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-(p-methoxyfenyl)piperidine-hydrochloride (13,7 g) werd toegevoegd aan palladium/houtskool (2 g van 10%), verzadigd met waterstof in ethanol (110 ml). Het mengsel werd geschud met waterstof bij kamertemperatuur en absorbeerde 1150 ml gedurende 48 minuten, daarna bij 60 °C waarbij het 1100 ml absorbeerde in de loop van 68 minuten. De catalysator werd verwijderd door filtreren en het filtraat geconcentreerd tot 25 ml. Bij toevoeging van ethylacetaat scheide het produkt zich af in de vorm van witte naalden, smeltpunt 212 - 214,5 °C.

d) 4-(p-methoxyfenyl)-1-nitrosopiperidine.

Natriumnitriet (6,75 g) in water (14 ml) werd in de loop van 10 minuten toegevoegd aan een geroerde oplossing van 4-(p-methoxyfenyl)piperidine-hydrochloride (7,5 g) in water (25 ml) en geconcentreerd zoutzuur (5 ml). De verkregen olie werd vast en werd verzameld en opgelost in benzeen. Het residu van de gedroogde en verdampde benzeenoplossing werd hergekristalliseerd uit benzeen/cyclohexaan. Het produkt werd verkregen in de vorm van een witte vaste stof, smeltpunt 89-90 °C.

e) 1-amino-4-(p-methoxyfenyl)piperidine-hydrochloride.

4-(p-methoxyfenyl)-1-nitrosopiperidine (6,78 g), zinkpoeder (20 g) en water werden geroerd onder toevoeging, in de loop van een uur, van 85% azijnzuur (33 ml). De temperatuur van het reactiemengsel werd gehouden beneden 40 °C. Het zink werd afgefilterd, natriumhydroxyde (40 g) onder afkoeling opgelost in het filtraat en het alkalische mengsel grondig geëxtraheerd met chloroform. De chloroformoplossing werd gewassen met water, gedroogd boven waterdrijvend natriumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt. Het residu werd behandeld met petroleumether (kookpunt 60 - 80 °C) een kleine hoeveelheid onoplosbaar residu verwijderd door filtreren en het filtraat afgekoeld in vast koolzuur/chloroform. De witte vaste stof, smeltpunt 48 - 51 °C, die zich afscheidde, werd spoedig kleverig

en bleek, bij dunne-laag-chromatografie een mengsel te zijn van het verlangde 1-aminopiperidinederivaat en van 4-(p-methoxyfenyl)piperidine. Het ruwe mengsel van de basen werd azeotropisch gedroogd, opgelost in ethylacetaat en behandeld met chloorwaterstof in ethylacetaat. De verkregen hydrochloriden, smeltpunt 170 - 190 °C en smeltpunt 185 - 193 °C die zich achtereenvolgens afscheidden, werden samengevoegd en twee keer hergekristalliseerd uit ethylacetaat/methanol, waarbij de gewenste aminoverbinding, smeltpunt 202 - 203 °C leverde, vrij van secundair amine. Het produkt, hergekristalliseerd uit methanol/ethylacetaat, vormde een witte vaste stof, smeltpunt 204,5 - 206 °C.

Voorbeeld VI. 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrochloride.

4-p-chloorfenyl-piperidine (2,55 g), 40% oplossing van formaldehyde en water (3,5 ml) en mierzuur (2,5 ml) werden verwarmd op een stoombad. De heftige reactie, die spontaan inzette was na 15 minuten afgelopen. Het reactiemengsel werd alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. Het extract werd gedroogd en de ether verwijderd door destilleren. De overblijvende viskeuze gele olie werd omgezet in het hydrochloride door toevoeging van een overmaat chloorwaterstof/ethanol. Bij toevoeging van ether scheidde zich een kleverige vaste stof af, die werd hergekristalliseerd uit isopropanol/isopropylacetaat. Het verkregen produkt was een witte vaste stof, smeltpunt 228 - 229 °C.

Voorbeeld VII. 4-(4'-chlorofenyl)-1-dimethylaminopiperidine-hydrochloride-monohydraat.

Aan 1-amino-4-(p-chloorfenyl)piperidine (12,6 g) opgelost in ethanol (40 ml), werd formaldehyde (10,4 ml. van een 35% oplossing in water) toegevoegd en de oplossing werd toegevoegd aan palladium/houtskool (5 g van 10%, tevoren verzadigd met waterstof) in ethanol (90 ml). Het mengsel werd geschud met waterstof bij atmosferische druk en kamertemperatuur. Een hoeveelheid waterstof van 2,77 l, overeenkomend met de theoretische hoeveelheid van 2,69 l voor 2 molen, werd geabsorbeerd in 3 uren. De catalysator werd verwijderd door filtreren en de alcohol afgedampt uit het filtraat. Het residu werd opgelost in isopropylacetaat (100 ml) en een overmaat chloorwaterstof door de oplossing geleid. Een vast produkt sloeg neer, dat werd hergekristalliseerd uit methylethylketon (80 ml)

en een lichtbruine vaste stof leverde, smeltpunt $155 - 156^{\circ}\text{C}$. Wanneer de stof in een open schaal enige dagen bleef staan, absorbeerde hij water uit de atmosfeer en vormde het monohydraat in de vorm van een lichtbruine vaste stof, smeltpunt 90°C .

Voorbeeld VIII. 1-allyl-4-(4'-chlorofenyl)piperidine-hydrochloride.

4-(4'-chlorofenyl)piperidine (10,5 g) allylbromide (5,5 g) watervrij kaliumcarbonaat (4,5 g), enige kristallen natriumjodide en methylethylketon (125 ml) werden onder terugvloeiing gedurende 4 uren gekookt en bleven een nacht over staan. De vaste stof werd verwijderd door filtreren en het oplosmiddel afgedestilleerd. Het residu werd opgelost in verdund zoutzuur en geëxtraheerd met ether. De waterlaag werd afgescheiden, alkalisch gemaakt met natriumhydroxyde en geëxtraheerd met chloroform. De chloroformlaag werd afgescheiden, gewassen met een keukenzoutoplossing en gedroogd. Een overmaat chloorwaterstof werd in de oplossing geleid en het oplosmiddel afgedampt. Het residu werd twee keer hergekristalliseerd uit een mengsel van isopropylacetaat (80 ml) en isopropanol (30 ml). Het produkt vormde een bijna witte vaste stof, smeltpunt 188°C .

Voorbeeld IX. 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrochloride.

a) 4-(4'-chlorofenyl)-4-hydroxy-1-methylpiperidine.

n-butylbromide (28 g) opgelost in boven natrium gedroogde ether (200 ml) werd in de loop van een uur druppelsgewijs toegevoegd aan een suspensie van lithiumdraad (3 g) in boven natrium gedroogde ether (500 ml) bij -10°C , terwijl het mengsel krachtig geroerd werd. Het mengsel werd afgekoeld tot -35°C en p-chloorbroombenzeen (39 g) werd in droge ether (100 ml) druppelsgewijs onder roeren toegevoegd. Toen alles was toegevoegd, liet men het mengsel opwarmen tot 0°C en roerde bij deze temperatuur gedurende een uur. N-methyl-4-pipridon (23 g) in droge ether (100 ml) werd in de loop van 10 minuten toegevoegd, terwijl de temperatuur gehouden werd op 0°C . Men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur, waarna ^{het} werd uitgenomen in koud water (ongeveer 1 l) en geroerd. De etherlaag werd afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met ether (4 x 500 ml). De samengevoegde etherextracten werden gewassen met water, gedroogd boven magnesiumsulfaat, gefiltreerd en het oplosmid-

del afgedestilleerd. Het vaste gele residu werd opgelost in kokende benzeen en de oplossing afgekoeld, waarbij witte kristallen ontstonden, smeltpunt 145 - 146,5 °C. Hergekristalliseerd uit benzeen vormde het produkt een witte vaste stof, smeltpunt 145,5 - 147 °C.

5 b) 4-(4'-chlorofenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-hydrochloride.

4-(4'-chlorofenyl)-4-hydroxy-1-methylpiperidine (132 g), geconcentreerd zoutzuur (400 ml) en gedestilleerd water (400 ml) werden tezamen, onder terugvloeiing, gedurende 2 uren gekookt. Het mengsel werd daarna afgekoeld tot kamertemperatuur en alkalisch gemaakt met 0,880 10 ammonia. De neergeslagen base werd verwijderd door filtratie, gewassen met water en opgelost in chloroform. Een overmaat chloorwaterstof werd in de oplossing geleid, die daarna drooggedampt werd. De ruwe vaste stof werd ingekristalliseerd uit isopropanol/isopropylacetaat en leverde een witte kristallijne vaste stof, smeltpunt 174 - 175 °C. Hergekristalliseerde isopropanol/isopropylacetaat vormde het produkt een witte vaste stof, smeltpunt 176 - 177 °C.

15 c) 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrochloride.

4-(4'-chlorofenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-hydrochloride (2 g) in methanol (15 ml) werd geroerd met een suspensie van vers gereduceerde 10% palladium op houtskool catalysator (0,2 g) in methanol (10 ml) in een waterstof-atmosfeer bij kamertemperatuur (24 °C) en de atmosferische druk. Nadat het theoretische volume waterstof opgenomen was werd de catalysator verwijderd door filtreren en het filtraat drooggedampt. Het residu werd hergekristalliseerd uit isopropanol/isopropylacetaat en leverde een wit kristallijn produkt, smeltpunt 225 °C.

25 Voorbeeld X 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrojodide.

100 g 4-(4'-chlorofenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-hydrochloride, 3,0 g platinaoxydecatalysator en 1 liter methanol werden 30 geroerd in een waterstofatmosfeer bij kamertemperatuur en atmosferische druk totdat het U.V.-spectrum van een monster van het reactiemengsel geen absorptie meer toonde bij 250 m μ . Het geabsorbeerde volume waterstof bedroeg 12,6 liter. De catalysator werd verwijderd door filtreren en het filtraat drooggedampt. Het residu werd opgelost in 250 ml water en een oplossing van 70 g kaliumjodide in 500 ml water werd toegevoegd. 35 Het hydrojodide kristalliseerde uit in de vorm van bleekroze plaatjes.

Bij herkristalliseren uit water werd 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrojodide verkregen in de vorm van bleek bruin-gele kristallen, smeltpunt 187 - 198 °C.

5 Voorbeeld XI 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrojodide.

Een hoeveelheid van 439 g 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine-hydrojodide werd gesuspenderd in 1,5 l water en alkalisch gemaakt met 200 ml van een 43% gewicht/volume natriumhydroxyde-oplossing. De base werd geëxtraheerd met drie hoeveelheden van 750 ml ether en gedroogd. De ether werd verwijderd door destilleren, waarbij een olie overbleef, die bij afkoeling vast werd. Het residu werd opgelost in 600 ml hete ethanol en deze oplossing werd toegevoegd aan een oplossing van 274 g citroenzuur in 600 ml ethanol. Het citraat kristalliseerde uit bij afkoelen en leverde het produkt, smeltpunt 140 - 141,5 °C.

De volgende zuur-additiesouten van 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine worden op overeenkomstige wijze vervaardigd:

Hydrobromide, s.p. 177 °C.

Nitraat, s.p. 116 - 118 °C.

Waterstof tartraat, s.p. 145 - 146 °C.

Waterstof fumaraat, s.p. 149 - 150 °C.

Waterstof succinaat, s.p. 94 - 96 °C.

Waterstof maleaat, s.p. 125 - 126 °C.

Voorbeeld XII 4-(4'-chlorofenyl)-1-(2-propynyl)piperidine-hydrochloride.

Een hoeveelheid van 5 g 4-(4'-chlorofenyl)piperidine-hydrochloride in 25 ml water werd behandeld met 15 ml van een 5N-oplossing van natriumhydroxyde in water. De base werd geëxtraheerd met ether en de oplossing gedroogd en ingedampt. 10,5 g waterrijg kaliumcarbonaat werden toegevoegd aan het residu in 50 ml methylethylketon en het mengsel goed geroerd gedurende de snelle toevoeging van een oplossing van 5 g propargylbromide in 50 ml ethylmethylethylketon en daarna nog eens 2 uren bij kamertemperatuur. Het mengsel werd opgelost in verdund zoutzuur, goed gewassen met ether en basisch gemaakt met vast kaliumhydroxyde. De base werd geëxtraheerd in ether en de oplossing gewassen met water, gedroogd en verdampt. 10 ml van een 10% oplossing van chloorwaterstof in ethylacetaat werd toegevoegd aan het residu in ethylacetaat. De ontstane

witte vaste stof werd hergekristalliseerd uit een mengsel van ethanol en ethylacetaat en leverde 4-(4'-chlorofenyl)-1-(2-propynyl)piperidine hydrochloride, smeltpunt 194 - 195°C.

5 Voorbeeld XIII 4-(4'-fluorfenyl)-1-methylpiperidine-hydrochloride.

 Een hoeveelheid van 11,1 g 1-benzyl-4-(4'-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-hydrochloride werd geschud in 150 ml ethanol met waterstof in aanwezigheid van 1 g van een palladium/houtskoolcatalysator bij 60 °C. De absorptie van waterstof hield op met 30 minuten, nadat
10 1430 ml waterstof geabsorbeerd waren. 7, 32 ml van een 5N-oplossing van natriumhydroxyde in water en 5,75 ml van een 35% oplossing van formaldehyde in water, werden toegevoegd en de hydrogenering voortgezet bij kamertemperatuur. Nog eens 1200 ml waterstof werden geabsorbeerd. De catalysator en het oplosmiddel werden verwijderd. Ether werd toegevoegd
15 aan het residu, en het onoplosbare natriumchloride verwijderd door filtreren en de ether verdampt na het drogen van de oplossing met watervrij natriumsulfaat. 15 ml van een 10% oplossing van chloorwaterstof in ethylacetaat werden toegevoegd aan het residu in ethylacetaat, gevolgd door ether tot het troebelingspunt. Het produkt kristalliseerde uit in de vorm
20 van een witte vaste stof en werd gedroogd bij 70 °C, smeltpunt 171,5 - 174 °C.

Voorbeeld XIV 1-methyl-4-(3'-trifluormethylfenyl)-piperidine-hydrochloride.

 Een hoeveelheid van 7,95 g 1-benzyl-4-(3'-trifluormethylfenyl)-
25 piperidine-hydrochloride werd opgelost in 80 ml ethanol en geschud met waterstof in aanwezigheid van 1 g palladium/houtskoolcatalysator bij 60 °C. Geabsorbeerd werden 980 ml waterstof. Daarna werden toegevoegd 3 ml van een 35% oplossing van formaldehyde in water en 4,52 ml van een 5N-oplossing van natriumhydroxyde in water en de hydrogenering werd
30 voortgezet bij kamertemperatuur. Nog eens 520 ml waterstof werden geabsorbeerd. De catalysator en het oplosmiddel werden verwijderd en benzeen werd toegevoegd aan het residu. Het natriumchloride werd verwijderd door filtreren en het benzeen afgedampt tezamen met het aanwezige water. Daarna werden 15 ml van een 10%-oplossing van chloorwaterstof in ethyl-
35 acetaat toegevoegd aan het residu in ethylacetaat. Het produkt kristalliseerde uit in de vorm van een witte vaste stof, smeltpunt 220 - 222,5°C.

Voorbeeld XV 4-(4'-chlorofenyl)-1-cyclopropylmethyl-piperidine-hydrochloride.

5 Een hoeveelheid van 5,08 g 4-(4'-chlorofenyl)-1-cyclopropylmethyl-piperidine werd opgelost in 200 ml droge ether en de oplossing
 10 langzaam toegevoegd aan een geroerde suspensie van 0,4 g lithium-aluminiumhydride in 20 ml droge ether, onder een stikstofatmosfeer. Het mengsel werd bij kamertemperatuur 4 uur geroerd en daarna ontleed door druppelsgewijze toevoeging van 1 ml water. De vaste stof werd verwijderd door filtreren en het filtraat gedroogd en verdampt. Aan het
 15 residu in ethylacetaat werden 10 ml van een 10% gewicht/volume oplossing van chloorwaterstof in ethylacetaat toegevoegd. Een witte vaste stof kristalliseerde onmiddellijk uit en deze werd gereinigd door chromatografie en door herkristallisatie uit een mengsel van ethanol en ethylacetaat ter verkrijging van het produkt, smeltpunt 185,5 - 187 °C.

Voorbeeld XVI 1-methyl-4-(o-tolyl)-piperidine-hydrochloride.

20 Een hoeveelheid van 15 g 4-(o-tolyl)piperidine-hydrochloride werd opgelost in 50 ml water en sterk alkalisch gemaakt met een 4% oplossing van natriumhydroxyde. De base werd geëxtraheerd met drie hoeveelheden van 50 ml ether en na drogen boven watervrij natriumsulfaat werd de ether verwijderd door destilleren. Daarna werden aan het residu toegevoegd 44 ml van een 40% oplossing van formaldehyde in water en 31 ml
 25 mierzuur en de verkregen oplossing werd gedurende 1 uur op een stoombad verhit. Het mengsel werd daarna afgekoeld, sterk alkalisch gemaakt met 4% natriumhydroxyde-oplossing en geëxtraheerd met drie hoeveelheden van 50 ml ether. De etherextracten werden gedroogd met watervrij natriumsulfaat en de ether daarna verwijderd door destillatie. Het residu werd opgelost in 200 ml isopropylacetaat en watervrij chloorwaterstofgas werd door de oplossing geleid tot het zuur was. De neerge-
 30 slagen witte vaste stof werd verwijderd door filtreren, gedroogd en herkristalliseerd uit een mengsel van isopropanol en isopropylacetaat, waarbij fijne witte naalden werden verkregen, smeltpunt 253 - 254 °C.

Voorbeeld XVII

35 4-(4'-chlorofenyl)-1-isopropylpiperidine-hydrochloride.

Een hoeveelheid van 1 g 4-(4'-chlorofenyl)piperidine, 1,6 ml iso-

propylbromide en 3 g watervrij kaliumcarbonaat werden onder terugvloei-
 ing 40 uren gekookt in 50 ml ethylmethylketon. Anorganische zouten
 werden verwijderd door filtreren en het filtraat werd gechromatogra-
 feerd op aluminiumoxyde onder gebruikmaking van methanol als elueer-
 5 middel. Het produkt scheidde zich af in de eerste 100 ml methanol en
 deze fractie werd ingedampt. Daarna werden 2 ml van een 10% oplossing
 van chloorwaterstof in ethylacetaat toegevoegd aan de oplossing van
 het residu in 15 ml ethylacetaat en de vaste stof, die uitkristalli-
 seerde, werd hergekristalliseerd uit een mengsel van ethylacetaat en
 10 methanol en leverde een witte vaste stof, smeltpunt 229 - 231 °C.

Voorbeeld XVIII

Tabletten.

240 g 4-(4'-chloorfenyl)-1-methylpiperidine-diwaterstofcitraat,
 15 175 g calciumsulfaat en 75 g zetmeel werden gezeefd door een 60-mesh
 zeef en gemengd met 7,5 g gelatine, opgelost in 120 ml gedestilleerd
 water. De vochtige massa werd gegraneleerd door en te passeren door
 een 16-mesh zeef en de korrels werden daarna gedroogd bij 50 °C. De
 20 droge korrels werden door een 20-mesh zeef gepasseerd en 2,5 g mag-
 nesiumstearaat werd toegevoegd. Het mengsel werd daarna getabletteerd
 tot 5000 tabletten, die elk 40 mg 4-(4'-chloorfenyl)-1-methylpiperi-
 dine-diwaterstofcitraat bevatten.

De verbindingen, verkregen met behulp van de werkwijze volgens
 de uitvinding, blijken analgetische activiteiten te bezitten bij dier-
 25 lijke proeven. Deze zijn samengesteld in de volgende tabel.

30

TABEL

Vergelijkende analgetische activiteiten van 4-fenyl-1-gesubstitueerde-piperidine en morfine bij laboratoriumproeven op muizen.

| 5 | Verbinding | Orale ED. 50's mg/kg. (9% fiduciale grenzen) | |
|----|---|---|--------------------|
| | | fenylchinon proef | "tail clip" proef. |
| | 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine | 11,2 (5,74 - 21,8) | 16,0 (8,00 - 32,0) |
| | 1-amino-4-(4'-chlorofenyl)-piperidine | 9,5 (5,43 - 16,6) | 50 |
| 10 | 1-amino-4-(4'-fluorfenyl)-piperidine | 24,0 (15,0 - 38,4) | 50 |
| | 4-(4'-chlorofenyl)-1-dimethylaminopiperidine | 24,5 (15,8 - 37,9) | 24 |
| 15 | 4-(4'-fluorfenyl)-1-methylpiperidine | 50 | 50 |
| | 4-(4'-chlorofenyl)-1-cyclopropylmethyl-piperidine | 40 | 50 |
| | 4-(4'-chlorofenyl)-1-isopropylpiperidine | 16,5 (9,16 - 29,7) | 50 |
| 20 | Codeïne | 34,7 (21,1 - 56,9) | 39,5 (23,9 - 63,2) |
| | Pethidine | 10,5 (4,77 - 23,1) | 24,0 (17,7 - 32,4) |
| | Morfine | 3,24 (2,19 - 4,79) | 12,8 (7,90 - 20,7) |

25 Uit de tabel blijkt, dat 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine, bij voorbeeld, actiever is dan codeïne, even actief als pethidine, doch zwakker dan morfine als analgeticum. Deze verbinding verschilt van pethidine en andere narcotische analgetica daarin, dat zijn analgetische werking niet wordt tegengewerkt door nalorfine. Bovendien is de Straub-Index (Shenano en Wendel, Toxicol. Appl. Pharmacol., 1964, 6, 354 - 357) voor 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine zeer laag, zelfs in vergelijking tot codeïne en het is daarom buitengewoon onwaarschijnlijk, dat 30 het bij klinisch gebruik tot gewoonteverming zal leiden.

6510107

Een andere principiële farmacologische werking van de verbindingen verkregen met behulp van de werkwijze volgens de uitvinding is een centrale sympathomimetische stimulerende werking:

- 5 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine voorkomt hypothermie, veroorzaakt door hetzij reserpine of tremorine en keert deze om. Bij proeven op menselijke vrijwilligers waren er tekenen dat deze verbinding een zwakke doch langdurige stimulerende werking uitoefent op het centrale zenuwstelsel. Deze resultaten wijzen erop, dat 4-(4'-chlorofenyl)-1-methylpiperidine ook anti-depressieve eigenschappen bezit.

10

CONCLUSIES

1) Werkwijze voor het bereiden van farmacologisch actieve piperi-
dinderivaten, met het kenmerk, dat verbindingen worden
bereid met de algemene formule (1) van het formuleblad, waarin R is
een amino-, dialkylamino-, cycloalkylmethyl- of alkyl-, alkenyl- of
alkynylgroep, die elk minder bevatten dan 6 koolstofatomen en Y is een
gesubstitueerde of niet-gesubstitueerde fenylgroep, waarbij, wanneer
R een alkylgroep is, Y een fenylgroep is gesubstitueerd door een of
meer alkyl-, amino-, dimethylanino-, nitro- of trifluormethyl-groepen
of halogeenaatomen; en de zuur-additiesouten daarvan met fysiologisch
toelaatbare zuren, door, wanneer R is een amino- of dialkylamino-groep,
een verbinding met de algemene formule (2) om te zetten in een nitroso-
derivaat met de algemene formule (3) en dit derivaat te onderwerpen aan
reductie ter verkrijging van een verbinding met de algemene formule
(7), die, indien gewenst, wordt omgezet met behulp van bekende alkyleer-
methoden, in een dialkyl-aminoverbinding; of, wanneer R is een alkyl-,
cycloalkyl-, alkenyl-, of alkynylgroep, een verbinding met de algemene
formule (2) te onderwerpen aan de werking van een alkyleer-, cycloal-
kyleer-, alkenyleer- of alkynyleermiddel; of, wanneer R is een lagere
alkylgroep, door een verbinding met de algemene formule (4) te hydroge-
noren.

2) Werkwijze, in het algemeen als aangegeven in de beschrijving en
de voorbeelden.

